

2. Мазь «Нуклеавир» глазная. ВФС РБ 0905 – 05.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства, т. 1-2. Москва: Новая волна, 2000.

Поступила 20.12.2006 г

Ж. Костантин, В.В. Кугач, С.В. Иванова

ВЛИЯНИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ РИБОФЛАВИНА ИЗ ТАБЛЕТОК

Витебский государственный
медицинский университет

В статье приводятся данные оценки фармакокинетики рибофлавина при однократном введении из экспериментальных таблеток, полученных с применением микрокристаллической целлюлозы. В качестве лекарственной формы сравнения использована промышленная серия таблеток рибофлавина РУП "Борисовский завод медицинских препаратов". Опыты проводили на белых беспородных крысах-самках массой 200-220 г. Таблетки вводили животным в дозе 0,03 мг рибофлавина на 1 кг массы. Оценивали содержание рибофлавина в эритроцитах на протяжении времени от 5 мин. до 9 часов. Для количественного определения рибофлавина использовали спектрофлуориметрический метод. Экспериментальные данные, представленные в полулогарифмической системе координат, позволили формализовать фармакокинетику рибофлавина в виде одностепенной модели со всасыванием. Рассчитаны биэкспоненциальные уравнения, удовлетворительно аппроксимирующие экспериментальные данные, и фармакокинетические показатели: константы всасывания и элиминации, периоды полувсасывания и полужизни

ции, общий клиренс, кажущийся объем распределения, максимальная концентрация и время ее достижения, площадь под фармакокинетической кривой и время превышения 75% от максимальной концентрации. Установлено, что введение в состав таблеток микрокристаллической целлюлозы пролонгирует время нахождения рибофлавина в эритроцитах: время, в течение которого концентрация рибофлавина превышала 75% от максимальной, составило 0,85 ч против 0,5 ч для таблеток промышленного производства; время обнаружения витамина в эритроцитах для экспериментальных таблеток составило 9 ч, для лекарственной формы сравнения - 1,75 ч.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение эффективности лекарственных средств решается путём изменения формулы действующего вещества, совершенствования технологии производства лекарственных форм, введения вспомогательных веществ, изменяющих профиль всасывания и элиминации лекарственных средств из организма [1]. Актуальной проблемой является пролонгирование действия лекарственных средств, позволяющее обеспечить терапевтическую концентрацию вещества в крови на протяжении длительного времени [2].

В последние годы отмечается интерес исследователей к созданию пролонгированных форм витаминов [3,4]. Особенно это важно для водорастворимых витаминов группы В и С, так как они выводятся из организма в среднем через три – четыре часа. Если же указанные витамины приняты натощак, то они выводятся ещё быстрее – через 1–2 часа [5]. Пролонгирование обеспечивает постепенное непрерывное всасывание, усвоение и выделение витаминов из организма в течение 8–12 часов [5].

Известна пролонгированная форма аскорбиновой кислоты C–Prolong (цепролонг) производства Ester-C [6]. Фармацевтическая компания «Endurance Products Co». (Innovite Inc.), США производит поливитаминные средства пролонгированного действия [7].

Для пролонгирования действия лекарственных средств, в том числе и витаминов, применяют микрокапсулирование, покрытие таблеток оболочками, введение вспомогательных веществ, замедляющих всасывание и элиминацию лекарственных средств из организма [8]. Известно, что пролонгирующим эффектом обладает микрокристаллическая целлюлоза [9]. С её помощью получены таблетки пролонгированного действия трамадола гидрохлорида, карбамазепина, фелодипина и др. [10, 11, 12].

Нами разработан состав таблеток рибофлавина с использованием микрокристаллической целлюлозы [13].

Цель настоящего исследования – изучить влияние микрокристаллической целлюлозы на фармакокинетику рибофлавина из таблеток.

В качестве лекарственной формы сравнения использовали таблетки производства РУП "Борисовский завод медицинских препаратов".

Фармакокинетику рибофлавина изучали по его содержанию в эритроцитах. По мнению некоторых авторов, именно таким способом можно получить более надежную информацию о степени насыщения организма рибофлавином. [14]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 208 белых беспородных крысах-самках массой тела 200-220 г. Их содержали в стационарных условиях при естественном световом режиме и стандартном рационе (комбикорм, овощи, вода). За 24 часа до начала эксперимента животных лишали пищи.

Таблетки вводили однократно внутрижелудочно в дозе 0,03 мг рибофлавина на 1 кг массы животного. Крысы были разделены на две группы. Первая группа получала экспериментальные таблетки рибофлавина. Второй группе вводили в качестве стандартной формы таблетки производства РУП "Борисовский завод медицинских препаратов". Животных дека-

питировали и забирали кровь через 5; 10; 20; 30; 40; 60; 75; 120; 180 минут после введения таблеток рибофлавина. На каждую временную фармакокинетическую точку брали по 8 крыс.

Содержание рибофлавина в эритроцитах производили с помощью спектрофлуориметрической методики [15].

Построение фармакокинетических моделей и оценку достоверности методом однофакторного дисперсионного анализа производили с помощью пакета прикладных программ Statistica, V.6.0.(StatSoft Inc). Расчеты фармакокинетических параметров осуществляли по формулам (1-6):

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_{el}} \quad (1)$$

$$t'_{1/2} = \frac{0,693}{k_{01}} \quad (2)$$

$$Cl_T = vk_{el} \quad (3)$$

$$C_0 = \frac{(Доза)}{V} \quad (4)$$

$$V = \frac{(Доза)k_{01}}{B(k_{01} - k_{el})} \quad (5)$$

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_{01}}{k_{el}}\right)}{k_{01} - k_{el}} \quad (6)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения рибофлавина в эритроцитах крыс от 5 мин. до 9 часов представлены в таблице 1.

На основании полученных экспериментальных данных строили кривые в полупологарифмической системе координат (рис.1).

Таблица 1– Концентрация рибофлавина в эритроцитах крыс

Время после введения	Концентрация рибофлавина, в нг/мл	
	Борисовский ЗМП	Эксперимент
5 мин	115,20±4,59	70,86±5,10
10 мин	177,28 ±4,65	115,38±4,54
20 мин	206,01±9,48	153,15±4,69
30 мин	192,03±4,58	209,79 ±5,61
40 мин	144,57±9,79	191,17±5,54
1,0 ч	72,85±5,29	175,58±5,31
1,25 ч	44,44±9,95	153,20±5,38
1,5 ч	26,30±5,19	136,50± 5,39
1,75 ч	16,22±4,78	128,00±5,86
2,0 ч	не определяется	117,00±5,16
3,0 ч	#	75,00±4,58
6,0 ч	#	24,40±4,68
9,0 ч	#	7,60±4,08

Характер зависимости логарифма концентрации витамина от времени для заводских и экспериментальных таблеток позволил формализовать кинетику рибофлавина в виде одночастевой модели со всасыванием [16], описываемую уравнением:

$$C_{(t)} = B (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_{ol} \cdot t}) \quad (7)$$

где

$C_{(t)}$ – концентрация рибофлавина в эритроцитах, нг/мл;

k_{el} – константа элиминации;

k_{ol} – константа всасывания.

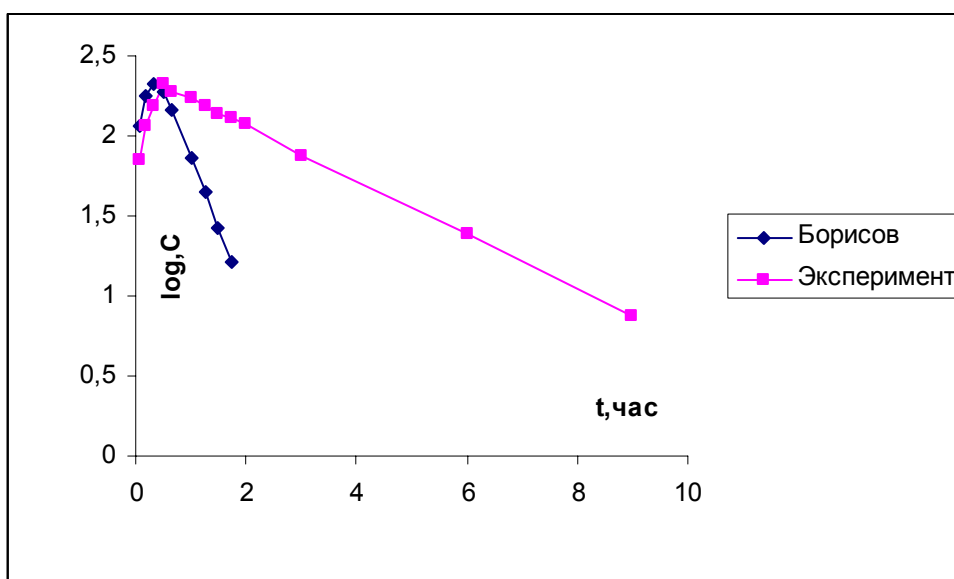


Рис. 1. Зависимость логарифма концентрации рибофлавина в эритроцитах крыс от времени

Фармакокинетика рибофлавина для таблеток производства РУП "Борисовский завод медицинских препаратов" описывалась уравнением:

$$C_{(t)} = 841,4 (e^{-2,380 t} - e^{-4,732 t}) \quad (8)$$

Экспериментальных таблеток описывалась уравнением:

$$C_{(t)} = 260,0 (e^{-0,393 t} - e^{-4,432 t}) \quad (9)$$

Рассчитанные по уравнениям (8) и (9) фармакокинетические кривые представлены на рис.2 и 3.

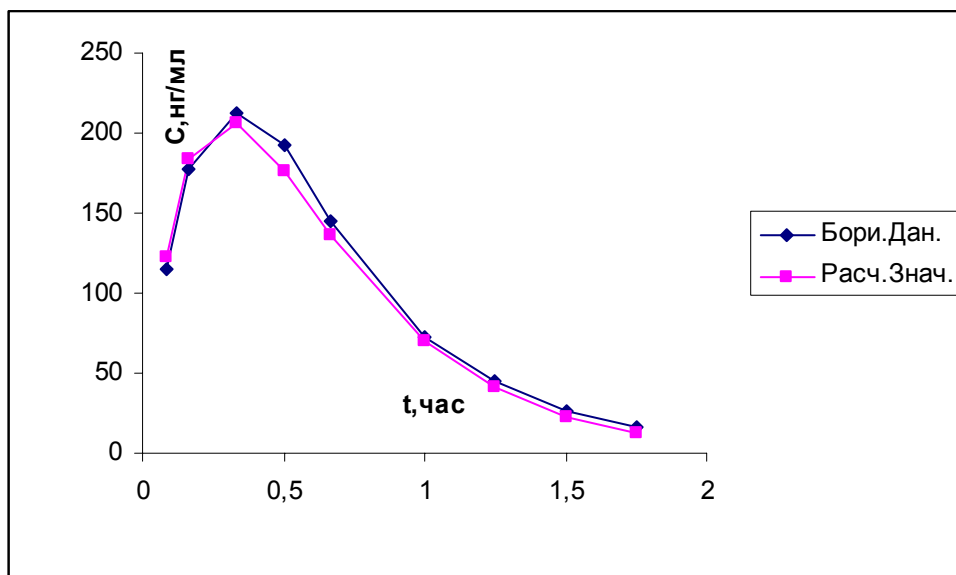


Рис. 2. Фармакокинетическая кривая рибофлавина (РУП "Борисовский завод медицинских препаратов")

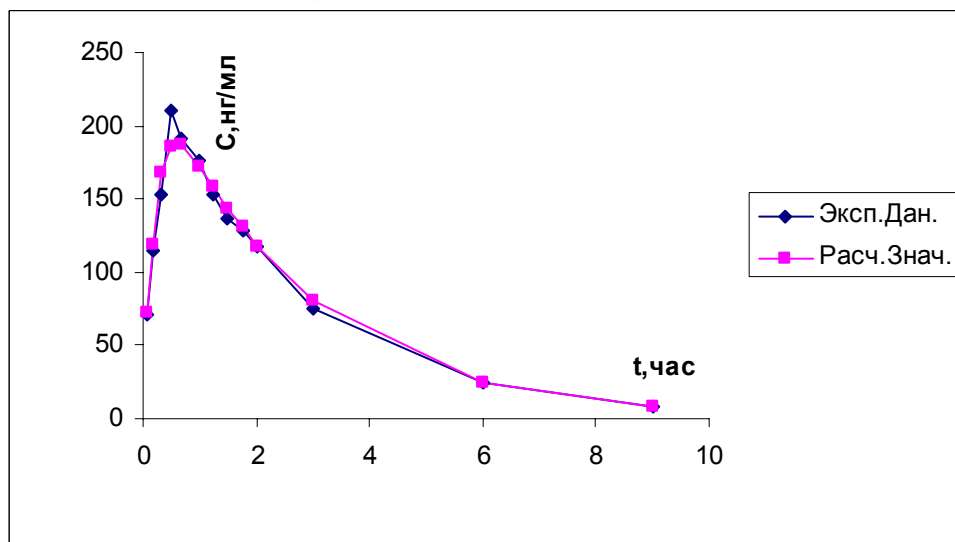


Рис. 3. Фармакокинетическая кривая рибофлавина (эксперимент).

Полученные уравнения использовали для расчета фармакокинетических показателей (табл. 2).

Таблица 2–Параметры фармакокинетики рибофлавина

Параметры фармакокинетики	Борисовский ЗМП	Эксперимент
Константа всасывания (k_{01}), $ч^{-1}$	4,732	4,432
Константа элиминации (k_{el}), $ч^{-1}$	2,380	0,393
Период полувсасывания, ($T'_{1/2}$), ч	0,146	0,156
Период полуэлиминации ($T_{1/2}$), ч	0,291	1,763
Кажущийся объем распределения (V), л	0,072	0,127
Общий клиренс (Cl_T), л/ч	0,171	0,049
C_0 , нг/мл	418,212	236,948
T_{max} , ч	0,292	0,600
C_{max} , нг/мл	206,01	209,79
$AUC_{1,75}$, нг.ч/мл	170,445	273,085
$AUC_{1,75 - \infty}$	6,815	325,699
AUC_{∞} , нг.ч/мл	177,26	598,784
Время превышения 75% от C_{max} , ч	0,12 – 0,62 (0,5)	0,3 – 1,15 (1,7)

Анализ фармакокинетических параметров рибофлавина показал, что процесс всасывания витамина из экспериментальных таблеток осуществлялся медленнее в

1,07 раза (константа скорости всасывания для экспериментальной формы и таблеток сравнения 4,432 и 4,732 ч⁻¹ соответственно) (рис. 4).

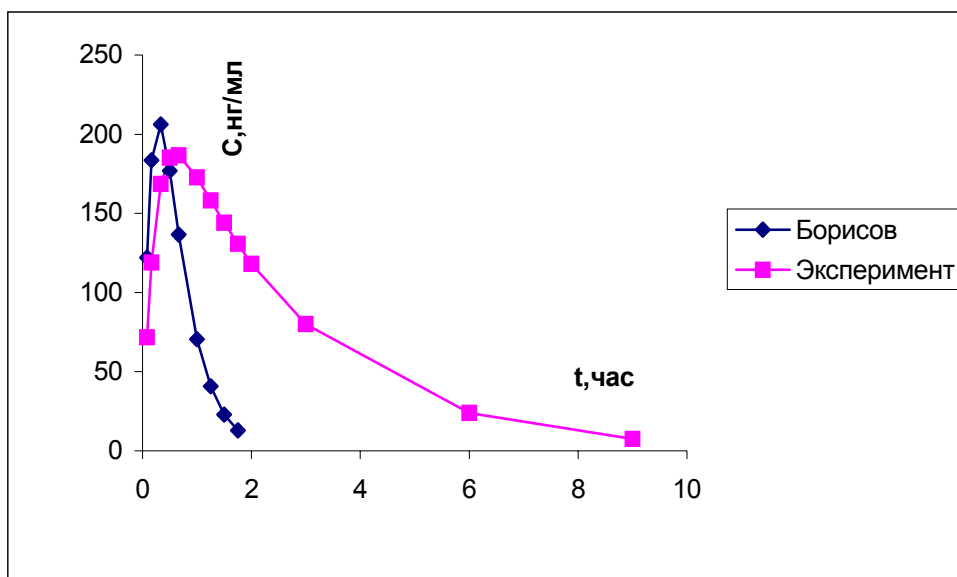


Рис. 4. Влияние микрокристаллической целлюлозы на пролонгирование содержания рибофлавина в эритроцитах

Время достижения максимальной концентрации замедлялось в два раза — до 0,60 ч по сравнению с 0,29 ч для таблеток производства РУП " Борисовский завод медицинских препаратов ". Не установлено достоверной разницы ($p \leq 0,05$) между максимальной концентрацией рибофлавина при его всасывании из экспериментальных таблеток и лекарственной формы сравнения (209,79 и 206,01 нг.ч/мл). Кажущийся объем распределения для экспериментальных таблеток был в 1,76 раза больше. При этом элиминация рибофлавина из таблеток с микрокристаллической целлюлозой осуществлялась в 6,06 раза медленнее, чем из обычных таблеток. Период полуэлиминации рибофлавина для экспериментальных таблеток составил 1,763 часа, для таблеток РУП " Борисовский завод медицинских препаратов " — 0,291 часа, общий клиренс — 0,049 и 0,171 л/ч соответственно. Значение площади под фармакокинетической кривой для таблеток с микрокристаллической целлюлозой было выше в 3,38 раза. Время превышения 75% от максимальной концентрации для экспериментальных таблеток составило 0,85 ч

(от 0,3 до 1,15) , для таблеток промышленного производства — 0,5 ч (от 0,12 до 0,62). Пролонгировалось общее время нахождения витамина в эритроцитах крыс с 1,75 ч до 9,0 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что введение в состав таблеток микрокристаллической целлюлозы пролонгировало продолжительность нахождения рибофлавина в эритроцитах крыс:

- на 0,35 часа удлинялось время, в течение которого концентрация рибофлавина превышала 75% от максимальной;
- на 7,25 часа увеличивалось общее время обнаружения витамина в эритроцитах .

Значение площади под фармакокинетической кривой для таблеток с микрокристаллической целлюлозой было выше в 3,38 раза.

SUMMARY

J. Costantine, V.V. Kugach., C.V. Ivanova
INFLUENCE OF
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE ON
PHARMACOKINETICS RIBOFLAVINE
FROM TABLETS

In clause the given estimations of pharmacokinetics riboflavine are cited at unitary introduction from the experimental tablets received with application of microcrystalline cellulose. As the medicinal form of comparison an industrial series of tablets riboflavine Borisov a factory of medical preparations is used. Experiences spent on while not purebred rats-dam in weight 200-220 of the tablet entered an animal in a doze of 0,03 mg riboflavine on 1 kg of weight. Estimated the maintenance riboflavine in erythrocyte during time from 5 minutes, till 9 o'clock, for quantitative definition riboflavine used spectrofluorimetry's method. The experimental data presented in half-logarithmic system of coordinates, have allowed to formalize pharmacokinetics riboflavine in the form of one part models with absorption. Are calculated by exponential the equations well approximating experimental data, and pharmacokinetic parameters: Constants absorption and elimination, the periods half-absorption and half-elimination, the general clearance, a seeming volume of distribution, the maximal concentration and time of its achievement, the area under pharmacokinetic a curve and time of excess of 75 % from the maximal concentration. It is established, that introduction in structure of tablets of microcrystalline cellulose prolongs time of a finding riboflavine in erythrocytes: time during which concentration riboflavine exceeded 75 % from maximal, has made 0,85 h against 0,5 h for tablets of industrial production; time of detection of vitamin B erythrocytes for experimental tablets has made 9 h, for the medicinal form of comparison-1,75 h.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ших, Е.В. Биодоступность пероральных препаратов / Е.В. Ших // [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

http://www.rmj.ru.articles_4402.html. – Дата доступа: 27.4.2007.

2. Коржавых, Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Рос. Аптеки. – 2003. – № 4. – С. 15 – 18.

3. Лечебное и профилактическое значение аскорбиновой кислоты. / А.Н Казюлин [и др.] // Неотложная помощь в клинической практике: Сб. науч. работ. – Том X. – М. - 2003 - С. 151–155.

4. Витамины: миф или реальное благо. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://www.medifo.ru/vtdnews/read/?n=4127>. – Дата доступа: 27.4.2007.

5. Производство витаминов. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.supervita.ru/articles/?id=879>. – Дата доступа: 25.4.2007.

6. Продукция Корпорации Витамакс-XXI Век / Цепролонг-Витадоктор. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.vitadoctor.com.ua/products.php?pr=124>. – Дата доступа: 25.4.2007.

7. Эндур-В. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.Zdorovie-world.ru/Lekarstva.php?id=276&type=0>. – Дата доступа: 25.4.2007.

8. Коржавых, Э.А. Таблетки и их разновидности / Э.А. Коржавых, А.С. Румянцев // Российские аптеки. – 2003. – № 12.

9. Кугач, В.В. Микрокристаллическая целлюлоза в производстве таблеток / В.В. Кугач, Ж. Костантин // Вестник фармации. – 2006. – №4. – С. 72–79.

10. Фармацевтические компании. Плива. Кардиология [Электронный ресурс] / июль, 2005. – Режим доступа: <http://www.media.ru/doc/140600.htm>. – Дата доступа: 11.11.2006.

11. Фармацевтические компании. Астатис [Электронный ресурс] / август, 2002. – Режим доступа: <http://www.medi.ru/doc/120055.htm>. – Дата доступа: 12.11.2006.

12. Фармацевтический информационный сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medi.ru/doc/0914.htm>. – Дата доступа: 12.11.2006.

13. Кугач, В.В. Совершенствование технологии таблеток рибофлавина / В.В.

Кугач, Жихад Костантин // VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. – М. – 2000. – С.613.

14. Cooperman J.M., Lopes R. Riboflavin // Inc: Handbook of vitamins, nutritional, biochemical and clinical aspects. /Ed. Machlin L.J. – Marcel Dekker INC, New York, Basel, 1984. – P.299 – 345.

15. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: Уч.-метод. пособие / В.Б. Спиричев [и др] – М. – 2001. – 68 с.

16. Государственная фармакопея Республики Беларусь: Т.1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. – Минск. – МГПТК полиграфии. – 2006. – С. 589 – 595.

Поступила 04.05.2007г
